

The Protective Effect of High Intensity Interval Training Preconditioning on Ischemia Reperfusion-Injury in Ageing Rats

Fatahi A¹. *PhD*, Azizbeigi K¹. *PhD*, Ranjbar K*. *PhD*, Mohammadzade K¹. *PhD*

*Department of Physical Education and Sports Science, Bandar Abbas Branch, Islamic Azad University, Bandar Abbas, Iran.

¹Department of Physical Education and Sports Science, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran.

Abstract

Aims: The heart resistance to ischemia decreases with aging. Exercise training by preconditioning decreases ischemia reperfusion-injury. Therefore the aim of the present study was to investigate the effect of high intensity interval training on ischemia reperfusion-injury in ageing rats.

Material & methods: In this experimental study, 20 ageing male wistar rats (20 months old) were randomly distributed in control (n=10) and training groups (n=10). The training group performed high intensity interval training for 8 weeks. 48 hours after last exercise session, rats were subjected to ischemia via LAD artery ligation for 30 min followed by 90 min reperfusion. After reperfusion, stress oxidative indices and infarction size were measured. To evaluate the difference between groups, independent t-test was used with significant level of $p \leq 0.05$.

Findings: GPX, Catalase and MDA were not different between two groups, but GSH was more in training rats compared with control groups ($p=0.05$). Infarction size in response to training decreased by 7% compared with control rats ($p=0.001$).

Conclusion: The results of this study showed that 8 weeks of high intensity interval training probably decrease ischemia reperfusion injury by antioxidant capacity promotion.

Keywords:

Myocardial Ischemia: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68017202>];

Exercise: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015444>];

Aging: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000375>];

*Corresponding Author

Tel: +9809187808747

Fax:076- 33665510

Address: faculty of physical education and sport science, Bandar Abbas Branch, Islamic Azad University, Bandar Abbas, Iran.

kamal_ranjbar2010@yahoo.com

Received: 2018/Jun/19

Accepted: 2018/ Nov /24

ePublished: 2019/Jan/27

اثر محافظتی پیش شرطی سازی تمرینات اینتروال با شدت بالا بر آسیب ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن در موش های نر سالمند

عدنان فتاحی MSc

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

کمال عزیز بیگی PhD

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

*کمال رنجبر PhD

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بندرعباس، دانشگاه آزاد اسلامی، بندرعباس، ایران.

خالید محمد زاده PhD

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

چکیده

اهداف: مقاومت بافت میوکارد به ایسکمی در دوران سالمندی کاهش می یابد. تمرینات ورزشی از طریق القای پیش شرطی سازی ایسکمی موجب کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس در پاسخ به ایسکمی-ریپرفیوژن می شود. بنابراین در این مطالعه، به ارزیابی تاثیر تمرینات اینتروال با شدت بالا بر آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در موش های سالمند پرداخته شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۲۰ راس موش نر ویستار سالمند ۲۰ ماهه به طور تصادفی در دو گروه کنترل ($n=10$) و گروه تمرینی ($n=10$) توزیع شدند. گروه تمرینی به مدت ۸ هفته تمرینات اینتروال با شدت بالا را انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی کلیه آزمودنی ها به وسیله انسداد شریان پایین رونده قدامی تحت جراحی ایسکمی (۳۰ دقیقه) ریپرفیوژن (۱۲۰ دقیقه) میوکارد قرار گرفتند. پس از اتمام مدت زمان ریپرفیوژن میوکارد شاخص های استرس اکسیداتیو و اندازه ناحیه انفارکتوس مورد اندازه گیری قرار گرفت. برای ارزیابی تفاوت بین گروه ها، آزمون مستقل با سطح معناداری $p \leq 0.05$ مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: میزان گلوکوتائین پراکسیداز، کاتالاز و مالون دی آلدئید بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت، اما میزان گلوکوتائین احیا شده به طور معناداری در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ($p = 0.05$). اندازه ناحیه انفارکتوس در گروه تمرینی به میزان ۷ درصد نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($p = 0.001$). نتیجه گیری: یافته های این پژوهش نشان داد که ۸ هفته تمرینات اینتروال با شدت بالا احتمالاً از طریق افزایش ظرفیت آنتی اکسیداتیو گلوکوتائین احیا شده موجب کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس در موش های سالمند می شود.

کلید واژه ها: ایسکمی میوکارد، تمرینات ورزشی، سالمندی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۰۳

*نویسنده مسئول: kamal_ranjbar2010@yahoo.com

مقدمه

سالمندی بنا بر تعریف سازمان جهانی بهداشت عبور از مرز شصت سالگی است. در واقع افزایش طول عمر انسان ها و افزایش جمعیت سالمندی یکی از دستاوردهایی است که بسیاری از کشورها با آن روبه رو شده اند. بطوریکه امروزه حدود ۷۰۰ میلیون نفر از جمعیت جهان سالمند می باشند و تا سال ۲۰۲۰ این رقم به بیش از یک میلیارد نفر خواهد رسید^[1]. در ایران نیز بر اساس سرشماری عمومی نفوس و مسکن در سال ۱۳۷۵ سالمندی بالای ۶۰ سال ۶/۶ درصد از کل جمعیت کشور را تشکیل داد. و بر اساس سرشماری سال ۱۳۸۵ این میزان به ۷/۳ درصد رسید و پیش بینی می شود در سال ۱۴۲۹ به ۲۴/۹ درصد برسد^[2].

از آنجایی که با افزایش سن شیوع بیماری های مزمن افزایش پیدا می کند. لذا این مهم نیازمند آموزش عموم جامعه به رفتارهای پیشگیری کننده از بروز بیماری ها و تغییر سبک زندگی می باشد. اگر چه تغییرات

ناشی از سالمندی اجتناب ناپذیر می باشد اما می توان بسیاری از آنها را تا حدودی پیشگیری نمود و یا وقوع آن را به تعویق انداخت. یکی از مهم ترین بیماری هایی که سالمندان با آن مواجه می شوند، اختلالات میوکارد می باشد^[3,4].

بر اساس گزارش انجمن قلب آمریکا در سال ۲۰۰۹، افراد بالای ۶۵ سال سن، ۸۰ درصد از بیماران ایسکمی قلب را تشکیل می دهند^[5]. افزایش انفجاری در میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در افراد سالمند نشان می دهد که قلب مسن خود یک ریسک فاکتور مهم برای پاتولوژی قلب از جمله بیماری ایسکمی قلب می باشد^[1]. خطر انفارکتوس قلبی در دوران سالمندی با توجه به تغییرات فیزیولوژیکی که اتفاق می افتد، افزایش می یابد. در همین راستا در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که در مقایسه با موش های جوان، موش های سالمند نسبت به ایسکمی-ریپرفیوژن میوکارد حساس تر می باشند^[6].

فعالیت پیوسته میوکارد مستلزم مصرف اکسیژن بالا می باشد که این منجر به افزایش تولید رادیکال های آزاد می شود. در واقع آسیب های قلبی ناشی از تولید رادیکال های آزاد به علت ضعیف بودن سیستم آنتی اکسیداتیو قلب در مقایسه با سایر ارگان های دیگر می باشد^[7].

ضایعات ناشی از ایسکمی در قلب مهمترین علت مرگ سلول های میوکارد محسوب می شود. در ایسکمی، کمبود جریان خون و انتقال ناکافی اکسیژن به بافت، سبب مختل شدن تنفس سلولی شده و در طی چند دقیقه، آسیب های برگشت ناپذیری در میوکارد از جمله انفارکتوس ایجاد می کند. برقراری ریپرفیوژن مجدد به عنوان یک روش درمانی در میوکارد ایسکمیک منجر به ایجاد افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش پاسخ التهابی و تشدید آسیب موضعی می گردد. این پدیده با عنوان ایسکمی-ریپرفیوژن مجدد خود سبب افزایش آپوپتوز (مرگ سلولی) و ایجاد صدمات جبران ناپذیری در میوکارد می شود^[8,9].

تمرینات ورزشی نقش بسیار مهمی در افزایش عملکرد میوکارد در زمان سالمندی ایفا می کنند^[10]. تمرینات استقامتی از دو مکانیسم تنظیم عروق و افزایش میزان مقاومت بافت به ایسکمی اثرات خود را بر بافت میوکارد اعمال می کنند. این افزایش میزان مقاومت به ایسکمی از طریق پیش آماده سازی ایسکمی اعمال می شود. پیش آماده سازی به معنی آماده کردن میوکارد برای ایسکمی طولانی مدت از طریق ایجاد ایسکمی های کوتاه مدت قبل از ایسکمی بلند مدت می باشد. امروزه به خوبی این فرضیه به اثبات رسیده است که فعالیت ورزشی شرایط پیش شرطی سازی را به خوبی تداعی می کنند و با ایجاد ایسکمی های موقت از مرگ سلول پس از ایسکمی ریپرفیوژن جلوگیری می کند. امروزه پیش شرطی سازی ورزشی، یک روش محافظتی قوی در مقابل آسیب های ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن میوکارد مطرح می باشد^[11]. مطالعات نشان داده اند که در موش های سالمند میزان حفاظت قلبی ناشی از پیش آماده سازی ایسکمی نسبت به موش های جوان کاهش می یابد^[12]. مکانیسم مولکولی چنین تغییراتی پس از فعالیت ورزشی در موش های سالمند مشخص نیست. حال از آنجایی که تمرینات ورزشی استرس اکسیداتیو میوکارد را کاهش می دهند، هدف از پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرینات اینتروال با شدت بالا بر فشار اکسایشی و اندازه ناحیه انفارکتوس ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن میوکارد در موش های صحرایی سالمند می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی از ۲۰ سر موش های صحرایی نر ویستار ۲۰ ماهه با دامنه وزنی 25 ± 3.95 گرمی که قبلاً هیچ گونه تحقیقی روی آنها انجام نشده بود، از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده فارماکولوژی

پاورلب استفاده شد (HARVARD - USA). از تغییرات قطعه ST به عنوان ایندکس تایید ایجاد ایسکمی استفاده شد (شکل ۱).



شکل شماره ۱) تغییرات EKG در پاسخ به ایجاد ایسکمی در میوکار

جهت اندازه گیری شاخص های استرس اکسیداتیو پس از اتمام دوره ریپرفیوژن، بطن چپ میوکار در دمای ۴ درجه هموژنیزه گردید. به گونه ای که ۵۰ میلی گرم از بطن چپ روی یخ در یک میلی لیتر از بافر لیزکننده ی فسفات سالین هموژنیزه شده و در ادامه به مدت یک دقیقه در ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سوپرناتانت جدا شده در دمای ۸۰°C - ذخیره شد.

GPx بوسیله کیت راندوکس و با روش برادفورد بر حسب واحد بر میلی گرم پروتئین بافتی (U/mg Protein) اندازه گیری شد^[17]. سنسجش سطح گلووتاتیون (GSH) بطن چپ مطابق واکنش محلول رویی هموژن شده و با واسطه بافر تریس ۰/۰۲ درصد حاوی EDTA ۰/۰۲ مولار با PH=۸/۹ و DTNB (۰/۰۱ مولار) و جذب با طول موج ۴۱۲ نانومتر به روش سیدلاک اندازه گیری شد^[18]. همچنین، سطح آنزیم کاتالاز در بافت میوکار بر اساس توانایی آن در تجزیه H₂O₂ بوسیله کیت تجاری کایمن آمریکا و به روش Aebi بر حسب واحد بر میلی گرم پروتئین اندازه گیری شد^[19]. در همین راستا، اندازه گیری مالون دی آلدئید بوسیله دستگاه اسپکتروفتومتر (DR 6000, HACH, USA) و به روش اوچياما بر حسب نانومول بر میلی گرم پروتئین انجام شد^[20].

جهت اندازه گیری ناحیه انفارکتوس، ابتدا به میزان ۲ میلی متر محلول اوانس بلو از طریق شریان رانی به حیوانات تزریق شد، بلافاصله قلب از بدن حیوان جدا شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سپس برش های یک میلی متری را از قلب ایجاد کرده و به مدت ۲۰ دقیقه در محلول تری فنیل تترازولیوم در دمای ۳۷ درجه قرار داده شد و سپس برش های قلب به مدت ۲۴ ساعت در فرمالدئید (۱۰ درصد) قرار داده شد. تترازولیوم با عبور از دیواره سلولی و واکنش با آنزیم های دهیدروژناز درون سلولی در بافت ایسکمی (زنده) سبب می شد که این نواحی به رنگ قرمز تیره در بیاید. اما نواحی انفارکت به دلیل نکروزه شدن و از دست دادن آنزیم های دهیدروژناز درون سلولی نمی توانستند با تترازولیوم واکنش نشان دهند و به همین خاطر این نواحی به رنگ زرد متمایل به سفید در می آمدند (شکل ۲). در انتها با استفاده از نرم افزار فتوشاپ نسبت ناحیه انفارکت شده به بطن چپ نمونه های اسکن شده، تحت عنوان اندازه انفارکتوس مورد اندازه گیری قرار گرفت^[21].

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ تحلیل گردید. ابتدا توزیع نرمال داده ها با استفاده از آزمون Shapiro-wilk مورد تایید قرار گرفت، سپس برای ارزیابی تفاوت بین گروه ها از آزمون مستقل استفاده گردید. سطح معناداری ۰/۰۵ $p \leq$ در نظر گرفته شد. تمامی داده ها به صورت Mean \pm SEM گزارش شد.



دانشگاه تهران خریداری شده بودند، استفاده شد. لازم به ذکر است که موش های ۲۰ ماهه، در دوره سالمندی قرار می گیرند^[13]. حیوانات در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی تاریکی و درجه حرارت ۲۲ \pm ۲°C) دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند، نگهداری شدند. در کلیه مراحل آزمایش کلیه ملاحظات اخلاقی در رابطه با کار با حیوانات آزمایشگاهی در نظر گرفته شد. در این مراحل ضمن رعایت مسایل اخلاقی سعی شد از هر گونه آزار جسمی و روش غیر ضروری اجتناب گردد.

به منظور اطمینان از سازگاری موش ها با شرایط فعالیت روی تردمیل، یک هفته قبل از شروع تمرینات، موش ها سه جلسه (هر نوبت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه) روی تردمیل تمرین کردند. موش هایی که قادر به دویدن روی دستگاه نبودند از فرایند تحقیق خارج شدند.

موش های سالمند به طور تصادفی در دو گروه ۱: گروه کنترل سالمند (n=۱۰) و ۲: گروه تمرینی سالمند (n=۱۰) تقسیم شدند. گروه تمرینی سالمند به مدت هشت هفته تمرینات اینتروال با شدت بالا را بر روی تردمیل (شرکت رازی راد، ایران) انجام دادند و گروه کنترل در این مدت هیچ گونه فعالیتی نداشتند. مشخصات آزمودنی ها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱) مشخصات موشها در گروههای مورد مطالعه

تعداد	گروه تمرین	گروه کنترل
سن	۲۰ ماهه	۲۰ ماهه
ضریب قلب	۳۶۴ \pm ۴۱	۳۵۷ \pm ۱۹
وزن قلب (g)	۱/۳۱ \pm ۰/۱۵	۱/۲۴ \pm ۰/۱۱
وزن بدن در هنگام کشتار	۳۸۸ \pm ۱۹	۴۱۲ \pm ۳۸
نسبت وزن قلب به وزن بدن $\times 10^{-2}$ (g/g)	۳/۰۷ \pm ۰/۱۱	۳/۱۲ \pm ۰/۲۶

داده ها به صورت Mean \pm SEM گزارش شده است.

برنامه تمرینات اینتروال به مدت هشت هفته، هفته ای پنج جلسه برای گروه تمرینی سالمند اجرا شد. در هفته اول موش ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع به دویدن کردند. شدت و مدت تمرین تا هفته چهارم به تدریج افزایش پیدا کرد تا اینکه از هفته پنجم موش های سالمند ۱۰ تکرار فعالیت دویدن به مدت دو دقیقه با سرعت ۳۰ تا ۳۵ متر بر دقیقه و یک دقیقه دویدن با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه را انجام دادند و در پایان حیوانات برای سرد کردن به مدت ۵ دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند^[15,14].

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg ip) بیهوش شدند. ناحیه قفسه سینه آنها کاملاً شویو شده و بر روی تخت جراحی قرار داده شدند و ۲۰۰ U/kg هیپارین تزریق گردید. گردن حیوان طوری قرار داده می شد تا دست یابی به نای برای انتوبه کردن تسهیل شود. بعد از انتوبه کردن، حیوان به دستگاه ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) متصل گردید. سپس برشی بر روی قفسه سینه ایجاد کرده تا قلب در معرض دید قرار بگیرد. لازم به ذکر است که در این مرحله باید با دقت برش اعمال می گردید تا به ریه چپ و یا قلب آسیبی نرسد. سپس پریکار را به آرامی پاره کرده و نخ سیلک با دقت ۰/۰۶ از زیر شریان کرونری قدامی نزولی چپ عبور داده می شد. کشیدن نخ موجب ایسکمی و آزاد کردن آن موجب پرفیوژن مجدد خواهد شد. تمامی حیوانات تحت ۳۰ دقیقه ایسکمی و متعاقب آن ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد قرار گرفتند^[16].

جهت اطمینان از ایسکمی موش از ثبت لید II الکتروکار دیوگرام دستگاه

شکل شماره ۲: ناحیه انفارکته شده بطن چپ پس از آسیب ناشی از ایسکمی (۳۰ دقیقه) ریبریون (۱۲۰ دقیقه)

نتایج

همانطور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، بررسی های آماری نشان داد که میزان GPX در گروه تمرینی (1.02 ± 1390) واحد بر میلی گرم پروتئین) بیشتر از گروه کنترل (32 ± 1333) واحد بر میلی گرم پروتئین) بود، اما این میزان تفاوت معنادار نبود ($p=0/9$).

جدول شماره ۲) تغییرات شاخصهای مورد مطالعه در گروههای مورد مطالعه بعد از

متغیر	گروه کنترل	گروه تمرین	سطح معنی داری
گلوکاتینون پراکسیداز (U/mg-protein)	22±22	139±102	P=0/9
گلوکاتینون احیا (μmol/mg-protein)	21±1	15±1*	P=0/05
کاتالاز (U/mg-protein)	2/7±0/2	4±0/2	P=0/96
مالون دی آلدئید (μmol/mg-protein)	10±1	119±27	P=0/48
اندازه ناحیه انفارکتوس (%)	29±5	22±4*	P=0/001

* نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل، سطح معنی داری دادهها $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. داده ها به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شده است.

از طرفی نتایج نشان داد که میزان GSH در گروه تمرینی سالمند به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل سالمند بود ($p=0/05$). میزان GSH در گروه کنترل 1 ± 15 میکرومول بر میلی گرم پروتئین و در گروه تمرینی 1 ± 21 میکرومول بر میلی گرم پروتئین بود. همچنین، میزان کاتالاز در گروه تمرینی سالمند ($0/3 \pm 4$) واحد بر میلی گرم پروتئین) به طور غیر معنی داری ($p=0/96$) بیشتر از گروه کنترل ($0/2 \pm 3/7$) واحد بر میلی گرم پروتئین) بود. در همین راستا، نتایج نشان داد که میزان MDA در بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p > 0/05$).

از طرفی، ۸ هفته تمرینات اینتروال با شدت بالا در موش های سالمند موجب کاهش معنی دار اندازه ناحیه انفارکتوس پس از ایسکمی ریبریون میوکاردا گردید ($p=0/001$). لازم به ذکر است که اندازه ناحیه انفارکتوس در موش های گروه کنترل سالمند 5 ± 39 درصد و در موش های تمرین کرده سالمند 4 ± 32 درصد بود.

بحث

اگر چه مطالعات فراوانی به اثرات حفاظتی تمرینات ورزشی بر بافت میوکاردا پس از آسیب ناشی از ایسکمی-ریبریون پرداخته اند، اما مکانیسم اثر تمرینات ورزشی، به ویژه تمرینات اینتروال با شدت بالا، هنوز مشخص نیست. بر اساس دانش ما این اولین مطالعه ای است که به ارزیابی اثرات تمرینات اینتروال با شدت بالا بر شاخص های استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی-ریبریون میوکاردا پرداخته است. به طور کلی، نتایج این پژوهش نشان داد که ۸ هفته تمرینات اینتروال با شدت بالا در موش های سالمند از طریق افزایش شاخص آنتی اکسیدانی GSH موجب کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس به میزان ۷ درصد پس از آسیب ناشی از ایسکمی-ریبریون میوکاردا گردید.

این یافته ها موافق یافته های اسکات و همکاران است که برای اولین بار نشان دادند تمرینات هوازی موجب افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی میوکاردا پس از آسیب ناشی از ایسکمی-ریبریون می شود [22]. همچنین، در راستای یافته های این پژوهش، دمیرل و همکاران نیز نشان دادند که ۱۰ هفته فعالیت هوازی تأثیری بر GPX ناشی از آسیب

ایسکمی-ریبریون ندارد [23]. از طرفی، جان با بررسی آثار ۱۰ روز تمرینات ورزشی دوپیدن بر روی تردمیل به مدت ۵۰ دقیقه در روز در موش های سالمند نشان داد که میزان MnSOD پس از آسیب ناشی از ایسکمی ریبریون نسبت به موش های سالمند گروه کنترل افزایش پیدا کرد، اما میزان کاتالاز و GPX تغییر نکرد. همچنین این محققین نشان دادند که میزان آپوپتوز بطن چپ در پاسخ به تمرینات ورزشی به طور معنی داری کاهش پیدا کرد [24]، که این یافته در راستای نتایج این مطالعه بود که نشان داد تمرینات اینتروال موجب کاهش ۷ درصدی اندازه ناحیه انفارکتوس در موش های سالمند می شود. به طور کلی، کالورت و همکاران در مطالعه مروری خود در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که تمام انواع تمرینات ورزشی موجب کاهش ۴ تا ۷۵ درصدی مرگ سلولی میوسیت ناشی از ایسکمی ریبریون می شود [25].

در راستای یافته های این پژوهش، رادو و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی در مواجهه با رادیکال های آزاد پاسخ های متفاوتی را بروز می دهند [26]. بنابراین، افزایش GSH و عدم تغییر کاتالاز و گلوکاتینون پراکسیداز ناشی از ایسکمی در پاسخ به تمرینات ورزشی در موش های سالمند قابل توجه می باشد. این تغییرات ناهمسو احتمالاً ناشی از شدت، مدت و نوع فعالیت ورزشی می باشد [27]. [28]. بنابراین، این احتمال وجود دارد که ۸ هفته فعالیت با شدت ۳۵ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه از توان کافی برای تغییر سایر شاخص های آنتی اکسیدانی (کاتالاز و گلوکاتینون پراکسیداز) برخوردار نباشد و یا حداقل پس از تغییر موقتی این شاخص ها مجدداً به سطح اولیه برمی گردند.

مکانیسم یا مکانیسم هایی که اثرات حفاظتی را در قلب سالمند در پاسخ به ایسکمی ریبریون را موجب می شوند، هنوز به طور کامل مشخص نشده اند. ایسکمی ریبریون های کوتاه مدت و متناوب که از آسیب ناشی از ایسکمی بلند مدت محافظت می کند را پیش آماده سازی ایسکمیک نامگذاری کرده اند. مطالعات حیوانی نشان داده است که با افزایش سن میزان پیش آماده سازی کاهش می یابد. علت چنین تغییرات پاتولوژیکی در راستای افزایش سن هنوز مشخص نیست. مطالعات صورت گرفته، نقش رادیکال های آزاد را در این فرایند محتمل می دانند. در همین راستا نشان داده شده است که آپوپتوز ناشی از تولید بیش از اندازه رادیکال های آزاد نقش اصلی را در اختلالات میوکاردا پس از ایسکمی ریبریون بازی می کند. در همین زمینه لیو و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که میزان آپوپتوز ناشی از ایسکمی ریبریون میوکاردا با افزایش سن هم در انسان ها و هم در حیوانات افزایش می یابد [11].

پدیده پیش شرطی کردن، القاسازی یک فرایند سازشی است که سبب حفاظت بافت ها از جمله میوکاردا در برابر انواع آسیب های سلولی مانند مرگ سلولی طی ایسکمی - ریبریون مجدد می گردد. در این رابطه، کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس، احتمالاً اولین و مهمترین شاخص حفاظت بافت ناشی از PC است. کاهش اندازه ناحیه انفارکته شده قدم اساسی در کاهش میزان مرگ و میر ناشی از اختلالات میوکاردا از جمله ایسکمی ریبریون و انفارکتوس قلبی می باشد. پیش شرطی سازی ایسکمی یکی از مهم ترین روش های کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس در پاسخ به ایسکمی ریبریون میوکاردا می باشد. در همین راستا نشان داده شده است که تمرینات ورزشی شرایطی را به وجود می آورد که به عنوان شبیه سازی پیش شرطی سازی ایسکمی عمل می کند. شدتی که تمرینات ورزشی آثار پیش شرطی سازی را اعمال می کنند، هنوز مشخص نیست. مطالعات فراوانی نشان داده اند که تمرینات اینتروال با شدت بالا نسبت به تمرینات هوازی دارای اثرات حفاظتی بیشتری بر بافت میوکاردا می باشند [29، 30]، اگر چه مطالعاتی نیز وجود دارند که این برتری را زیر سوال برده ساند [31، 32]. مطالعات پژوهشی مکانیسم های

منابع

- 1- Liu M, Zhang P, Chen M, Zhang W, Yu L, et al. Aging might increase myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. *Age*. 2012;34(3):621-32.
- 2- Momeni K, Karimi H. Comparison of mental health between elderly admitted in sanitarium with elderly in sited in personal home. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2011;14(4):1-7.
- 3- Van Den Munckhof I, Riksen N, Seeger JP, Schreuder TH, Borm GF, et al. Aging attenuates the protective effect of ischemic preconditioning against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304(12):1727-32.
- 4- Anuncibay-Soto B, Pérez-Rodríguez D, Llorente IL, Regueiro-Purriños M, Gonzalo-Orden JM, et al. Age-dependent modifications in vascular adhesion molecules and apoptosis after 48-h reperfusion in a rat global cerebral ischemia model. *Age*. 2014;36(5):4-14.
- 5- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):21-181.
- 6- Lakatta EG, Sollott SJ. Perspectives on mammalian cardiovascular aging: humans to molecules. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2002;132(4):699-721.
- 7- Fan Q, Chen M, Fang X, Lau WB, Xue L, et al. Aging might augment reactive oxygen species (ROS) formation and affect reactive nitrogen species (RNS) level after myocardial ischemia/reperfusion in both humans and rats. *Age*. 2013;35(4):1017-26.
- 8- Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol*. 2005;100(2):179-90.
- 9- Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? *Heart*. 2000;83(4):381-7.
- 10- Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, et al. Chronic heart failure and aging—

مختلفی را در زمینه کاهش اندازه ناحیه انفارکته شده ناشی از آسیب ایسکمی ریپرفیوژن در پاسخ به تمرینات استقامتی را ذکر کرده اند که شامل کاهش آسیب ناشی از فشار اکسیداتیو به علت افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، حفظ سطوح انرژی سلولی، کاهش کلسیم درون سلولی، توسعه شبکه خون رسانی و افزایش HSP-72 می باشد^[33].

استرس اکسیداتیو یکی از مهمترین علل افزایش آپوپتوز در قلب افراد سالمند می باشد. مطالعات فراوانی افزایش چشمگیر یون هیدروکسیل را پس از آسیب ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن میوکارد را نشان داده اند. در همین راستا، فن و همکاران نشان دادند که میزان تولید رادیکال های آزاد پس از ایسکمی ریپرفیوژن هم در انسان و هم در حیوانات با افزایش سن افزایش می یابد. این محققین نشان دادند که با افزایش سن میزان MDA و MPO پس از ایسکمی ریپرفیوژن میوکارد افزایش می یابد. از طرفی، میزان GSH کاهش یافت^[7]. همچنین، مطالعات قبلی نشان دادند که موش های سالمند در مقایسه با موش های جوان پس از آسیب ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن، سطح بالاتری از فاکتورهای آپوپتیک مثل کاسپاز-۳ را دارند^[34].

به طور کلی مطالعات مشخص کرده اند که ۳ عامل ۱: کاهش نیتریک اکساید در دسترس ۲: افزایش التهاب و ۳: افزایش استرس اکسیداتیو مهمترین عوامل تاثیرگذار در کاهش مقاومت قلب افراد سالمند به آسیب ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن میوکارد می باشد^[35]. در واقع، تمرینات ورزشی قابلیت احیای هر سه عامل فوق در دوران سالمندی را دارد^[35]. اندازه گیری شاخص های درگیر در فرایند آپوپتوز و نکروپتوز می تواند فهم ما را از مکانیسم های احتمالی در کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس و همچنین افزایش احتمالی عملکرد قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی در دوران سالمندی را افزایش دهد. در همین راستا، یکی از مهم ترین محدودیت های این پژوهش عدم اندازه گیری شاخص های درگیر در فرایند آپوپتوز مانند کاسپاز-۳ و عدم اندازه گیری شاخص های عملکردی قلب بود. بنابراین، پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی فرایند آپوپتوز و نکروپتوز ناشی از آسیب ایسکمی ریپرفیوژن میوکارد و همچنین عملکرد قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی در دوره سالمندی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

به طور خلاصه یافته های این پژوهش نشان داد که ۸ هفته تمرینات اینتروال احتمالاً از طریق افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی GSH موجب کاهش ۷ درصدی اندازه ناحیه انفارکتوس پس از ایسکمی ریپرفیوژن میوکارد در موش های سالمند می شود.

تشکر و قدردانی: از مسئولین آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی همدان برای در اختیار گذاشتن ابزار مورد نیاز جراحی ایسکمی ریپرفیوژن نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تاییدیه اخلاقی: در کلیه مراحل آزمایش کلیه ملاحظات اخلاقی در رابطه با کار با حیوانات آزمایشگاهی در نظر گرفته شد.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد.

سهم نویسندگان: عدنان فتاحی (نویسنده اول) پژوهشگر اصلی (۲۵٪)، کمال عزیزبگی (نویسنده دوم) ناظر پژوهش (۲۵٪)، کمال رنجبر (نویسنده سوم) نگارنده مقاله (۲۵٪)، خالد محمد زاده (نویسنده چهارم) ناظر پژوهش (۲۵٪).

منابع مالی: این مقاله از پایان نامه آقای عدنان فتاحی استخراج گردیده است و بدون بهره گیری از منابع مالی هر سازمان و نهادی به انجام رسیده است.

- of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*. 1978;86(1):271-8.
- 21- Ranjbar K, Nazem F, Nazari A. Effect of exercise training and L-arginine on oxidative stress and left ventricular function in the post-ischemic failing rat heart. *Cardiovascular toxicology*. 2016;16(2):122-9.
- 22- Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1998;275(5):1468-77.
- 23- Demirel HA, Powers SK, Caillaud C, Coombes JS, Naito H, et al. Exercise training reduces myocardial lipid peroxidation following short-term ischemia-reperfusion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30(8):1211-6.
- 24- Quindry J, French J, Hamilton K, Lee Y, Mehta JL, et al. Exercise training provides cardioprotection against ischemia-reperfusion induced apoptosis in young and old animals. *Experimental gerontology*. 2005;40(5):416-25.
- 25- Calvert JW, Lefer DJ. Role of β -adrenergic receptors and nitric oxide signaling in exercise-mediated cardioprotection. *Physiology*. 2013;28(4):216-24.
- 26- Marius-Daniel R, Stelian S, Dragomir C. The effect of acute physical exercise on the antioxidant status of the skeletal and cardiac muscle in the Wistar rat. *Romanian Biotechnol Lett*. 2010;15(3):56-61.
- 27- Bloomer RJ. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. *Advances in clinical chemistry*. 2008;46(3):1-50.
- 28- Ribeiro-Samora G, Barbosa MH, Rabelo LA, Guedes GS, Favero M, et al. Intensity and duration of exercise on inflammatory markers and oxidative stress in patients with heart failure. *Eur Respiratory Soc*; 2015.46(4):4819-27.
- 29- Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
- 30- Cardozo GG, Oliveira RB, Farinatti PT. Effects of high intensity interval versus moderate continuous training on markers of ventilatory and cardiac efficiency in coronary heart disease patients. *The Scientific World Journal*. 2015;2015(9):1-8.
- effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(4):349-58.
- 11- Zhu L, Ye T, Tang Q, Wang Y, Wu X, et al. Exercise preconditioning regulates the toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway and reduces cerebral ischemia/reperfusion inflammatory injury: A Study in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(11):2770-9.
- 12- Margonato V, Milano G, Allibardi S, Merati G, de Jonge R, et al. Swim training improves myocardial resistance to ischemia in rats. *International journal of sports medicine*. 2000;21(3):163-7.
- 13- Lee T-C, Burghardt AJ, Yao W, Lane NE, Majumdar S, et al. Improved trabecular bone structure of 20-month-old male spontaneously hypertensive rats. *Calcified tissue international*. 2014;95(3):282-91.
- 14- Boudenot A, Presle N, Uzbekov R, Toumi H, Pallu S, et al. Effect of interval-training exercise on subchondral bone in a chemically-induced osteoarthritis model. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(8):1176-85.
- 15- Mirdar Harijani S, Hamidiyan G, Ebrahimi M. The effects of high-intensity interval training on chronic inflammation of Lung Tissue in healthy rats. *Journal of Biomedicine and Health*. 2017;2(3):137-149.
- 16- Ranjbar K, Zarrinkalam E, Salehi I, Komaki A, Fayazi B. Cardioprotective effect of resistance training and *Crataegus oxyacantha* extract on ischemia reperfusion-induced oxidative stress in diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;100(5):455-60.
- 17- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*. 1976;72(1):24854-.
- 18- Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*. 1968;25(4):192-205.
- 19- Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in enzymology*. 1984;105(3):121-6.
- 20- Uchiyama M, Mihara M. Determination

- 31- Conraads VM, Pattyn N, DeMaeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *International journal of cardiology*. 2015;179(2):203-10.
- 32- Tschentscher M, Eichinger J, Egger A, Droese S, Schönfelder M, et al. High-intensity interval training is not superior to other forms of endurance training during cardiac rehabilitation. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(1):14-20.
- 33- Lennon S, Quindry J, French J, Kim S, Mehta J, et al. Exercise and myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion. *Acta physiologica Scandinavica*. 2004;182(2):161-9.
- 34- Simkhovich BZ, Marjoram P, Poizat C, Kedes L, Kloner RA. Age-related changes of cardiac gene expression following myocardial ischemia/reperfusion. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2003;420(2):268-78.
- 35- DeVan AE, Umpierre D, Harrison ML, Lin H-F, Tarumi T, et al. Endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: association with age and habitual exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;300(3): 813-9.